

学位授与番号	医博甲第1040号
学位授与年月日	平成4年3月25日
氏名	田中松平
学位論文題目	大腸腫瘍におけるK-ras 遺伝子の点突然変異と腫瘍細胞増殖能に関する臨床病理学的研究
論文審査委員	主査 教授 中西 功夫 副査 教授 渡辺 洋宇 教授 橋本 和夫

内容の要旨および審査の結果の要旨

大腸腫瘍におけるK-ras遺伝子の変異は、腺腫の発育を促進し、癌発生に深く関与していると考えられている。しかし、K-ras遺伝子の変異がヒト大腸腫瘍のどの時期に、どの程度細胞増殖率を高め、腫瘍の進展や生物学的態度に影響を与えているのかについては明らかでない。そこで本研究では59症例の大腸腫瘍（腺腫21, 早期大腸癌11, 進行大腸癌42病変）についてpolymerase chain reaction (PCR) 法とドットプロットハイブリダイゼーション法を用いてK-ras遺伝子のコドン12, 13, 61の点突然変異の有無を検索し、同時に抗増殖細胞核抗原 (PCNA) 抗体を用いて細胞増殖能を評価し、更に臨床病理学的諸因子との間の関連性について統計的に検討した。得られた成績は次のように要約される。

1. 大腸癌42症例中12症例28.6%にコドン12, コドン13に点突然変異を認めた。腺腫では15例中3例, 20%にコドン12または13の点突然変異を認めた。これら15症例中7症例はコドン対の2番目のGがAに変化したG-Aトランジションであった。対照正常粘膜では点突然変異はなかった。
2. PCNA標識率は癌, 腺腫でそれぞれ $57.1 \pm 11.0\%$, $55.0 \pm 10.0\%$ であった。これらの値は正常粘膜 ($46.0 \pm 6.6\%$) に比べ有意に高かった ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。
3. 大腸癌および腺腫のK-ras点突然変異陽性群と陰性群の間にはPCNA標識率に有意の差はなかった。
4. 臨床病理学的諸因子との検討では、K-ras点突然変異陽性群は陰性群に比べて組織学的静脈侵襲が高く ($P < 0.05$)、高齢 ($P < 0.05$) であった。PCNA標識率は腫瘍の分化度の低下と間質への浸潤度の増加につれて高くなった (共に $P < 0.05$)。

従って、大腸癌においてはK-ras遺伝子の点突然変異とPCNA標識率とは別個の予後因子となりうると思われた。おそらく、K-ras遺伝子の点突然変異は腺腫発生および静脈侵襲、高い細胞増殖能は間質への浸潤増殖という側面から癌の進展に関与しているものと推定された。以上、本研究は分子生物学的手法を加えてヒト大腸癌の進展を解析した労作であり、学位論文に値すると評価された。